

COVID-19 : Atteintes cardiaques et emballement inflammatoire

Katell Peoc'h



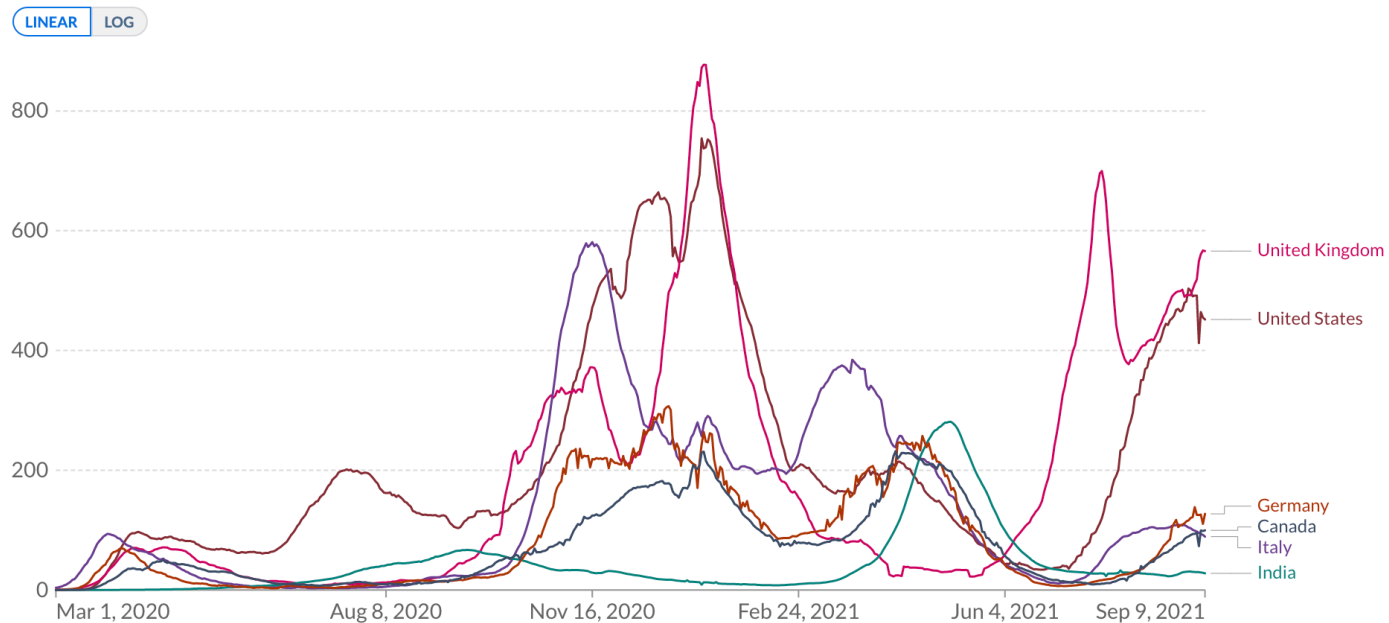
Etat de l'épidémie

- Le 07/09/21
- 221 Millions d'individus atteints; 4,6 Millions de décès

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.

Our World
in Data



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Clinique

- 80% symptomatologie modérée
- 15% symptomatologie sévère
- 5% critique

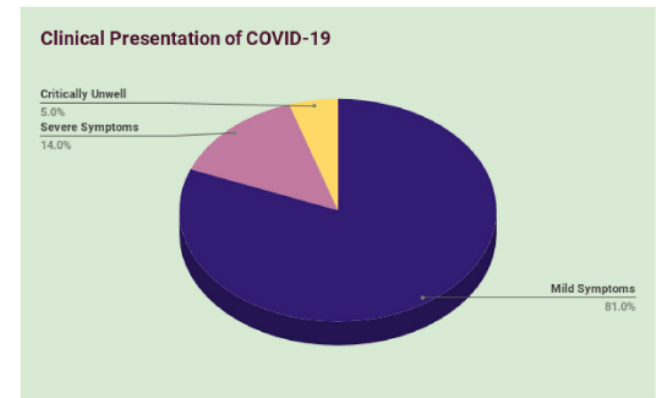
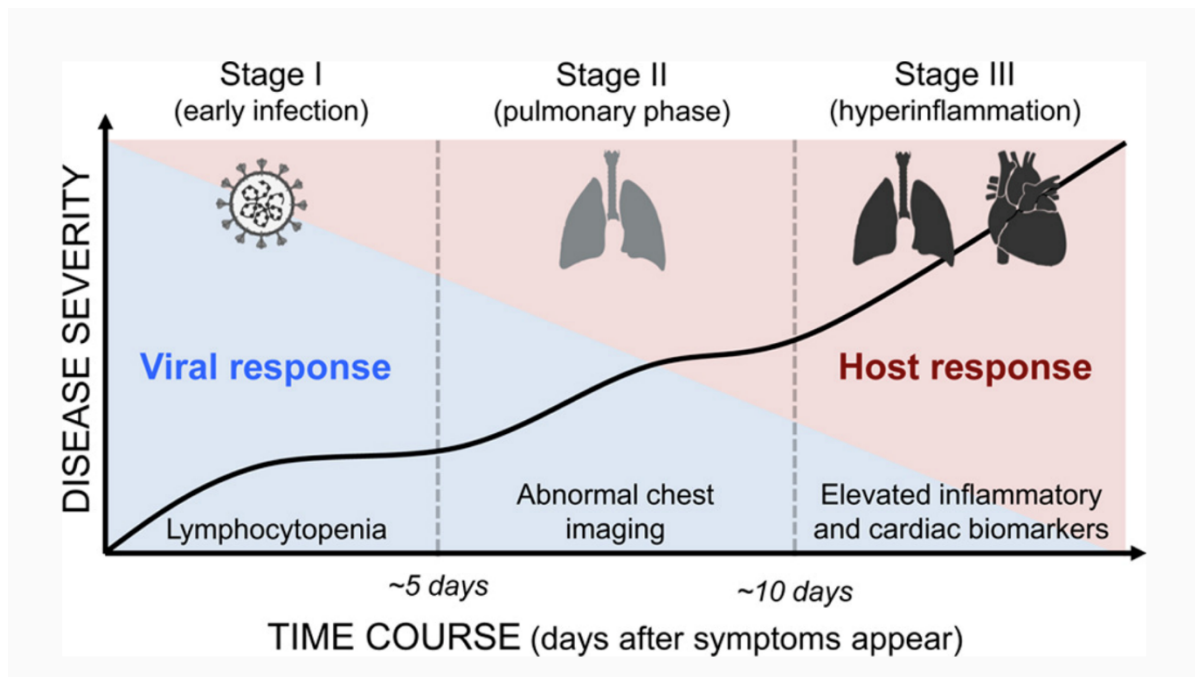
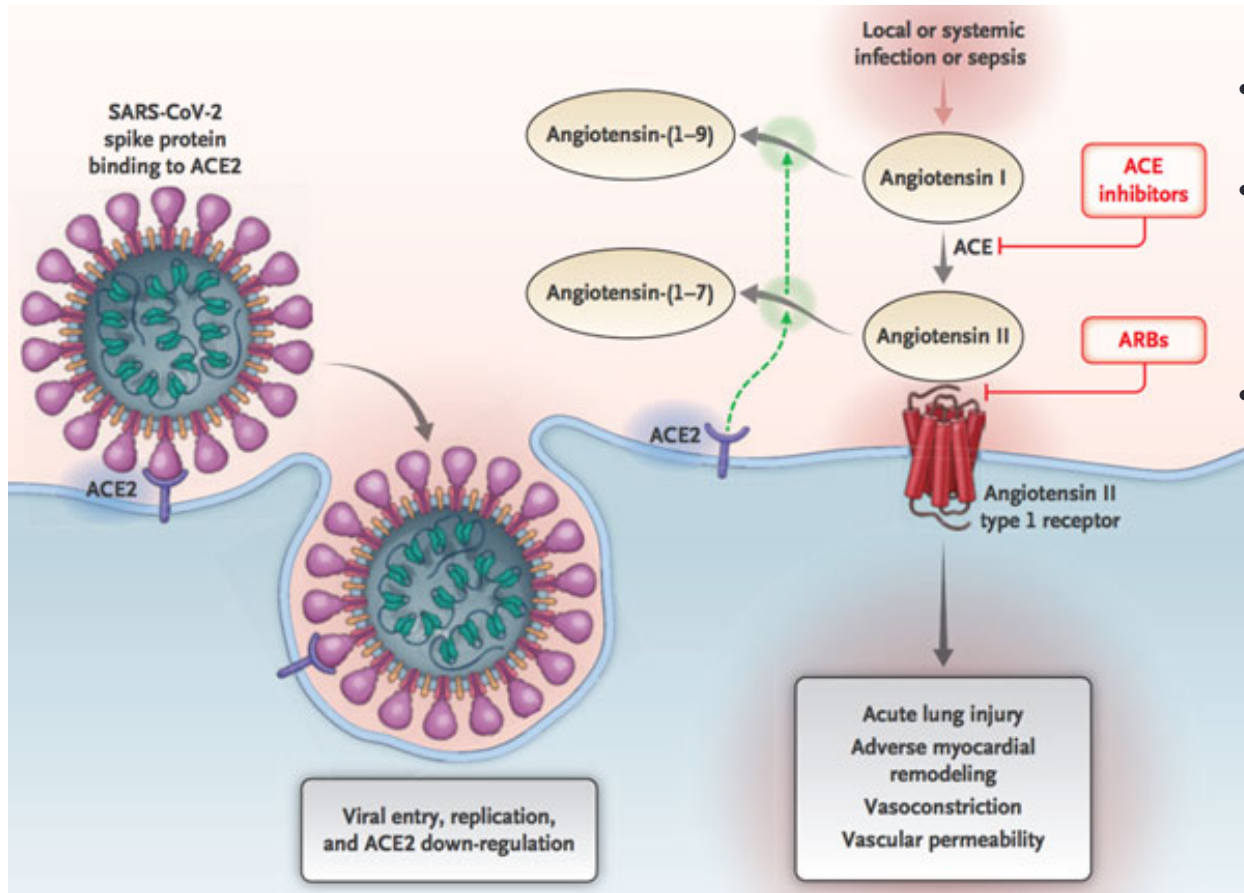


Fig. 1. Percentage of individuals from a Chinese study presenting with mild, severe, or critical symptoms of COVID-19 [20].



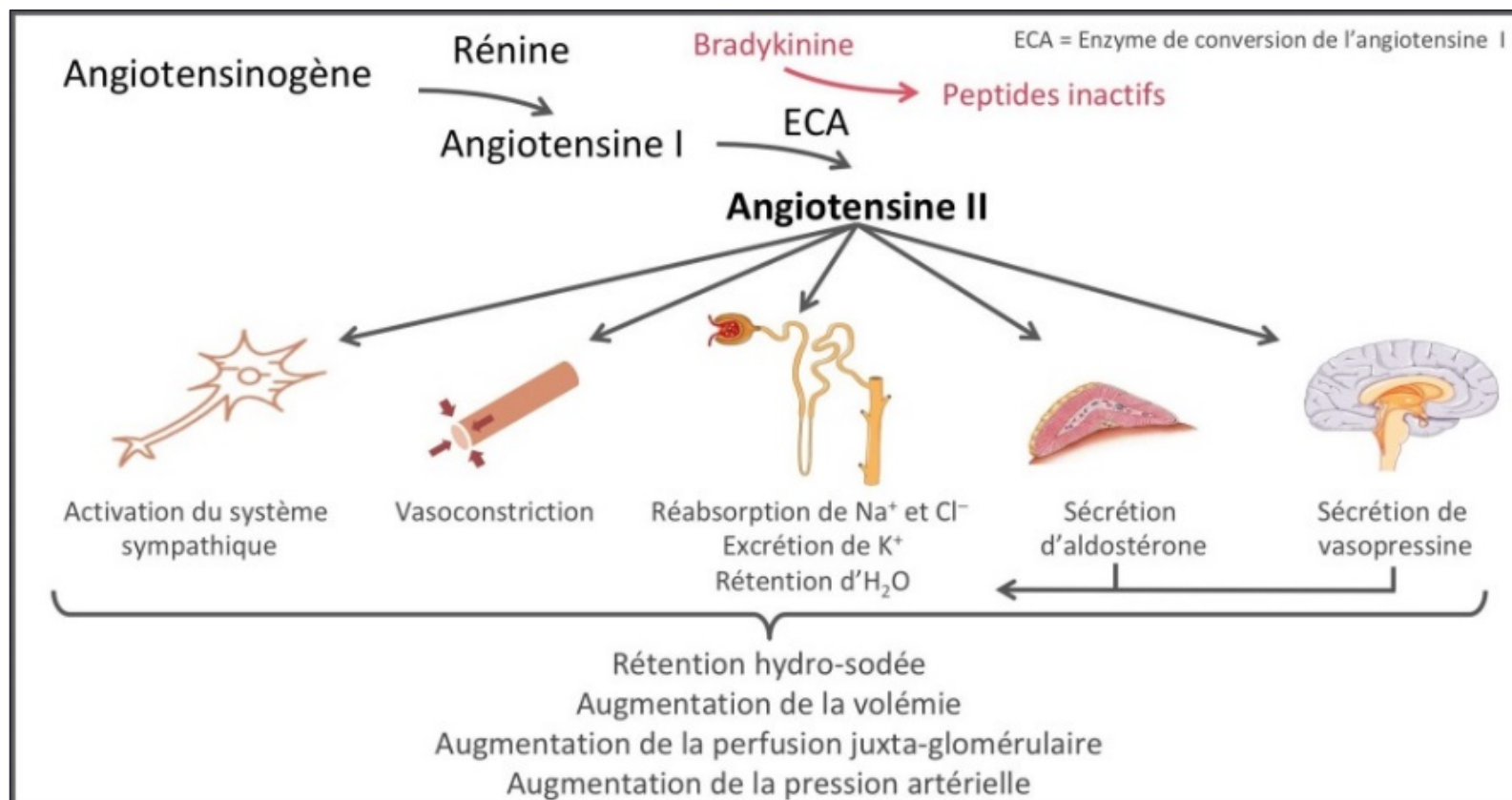
Physiopathologie



- ACE 2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2
- Rôle physiologique : régulation homéostasie cœur, rein et de la pression artérielle
- Point d'entrée cellulaire des coronavirus (SARS Cov-1 et 2) Présent dans de nombreux tissus : cœur, poumon, rein, vaisseaux, SNC...

Angiotensine II

Rétention hydrosodée Sécrétion aldostérone et vasopressine Vasoconstriction Augmentation de la pression



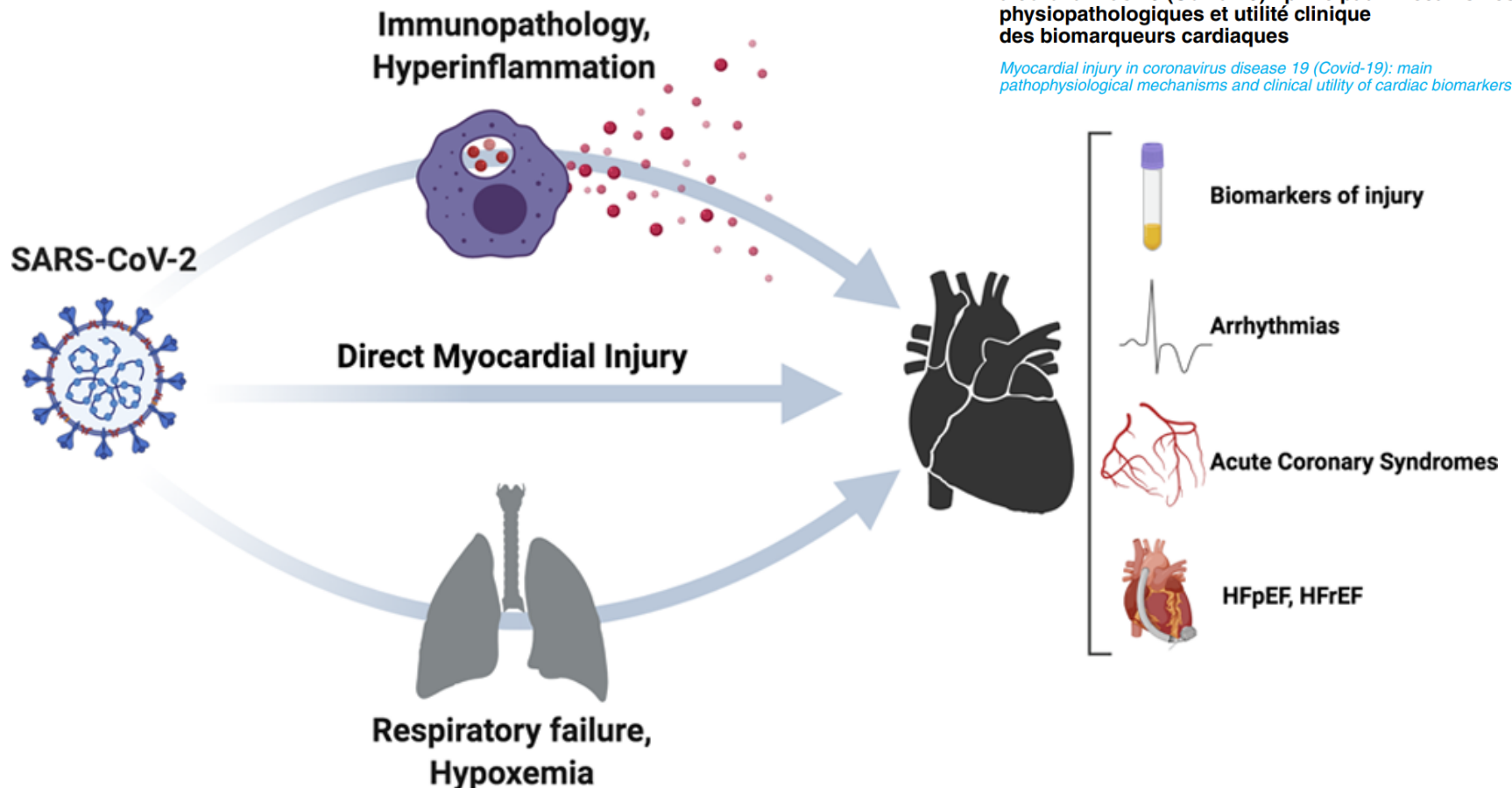
Différents types d'atteintes cardiaques

Synthèse

Ann Biol Clin 2021 ; 79 (3) : 219-31

Atteintes myocardiques au cours de la maladie à coronavirus 19 (Covid-19) : principaux mécanismes physiopathologiques et utilité clinique des biomarqueurs cardiaques

Myocardial injury in coronavirus disease 19 (Covid-19): main pathophysiological mechanisms and clinical utility of cardiac biomarkers



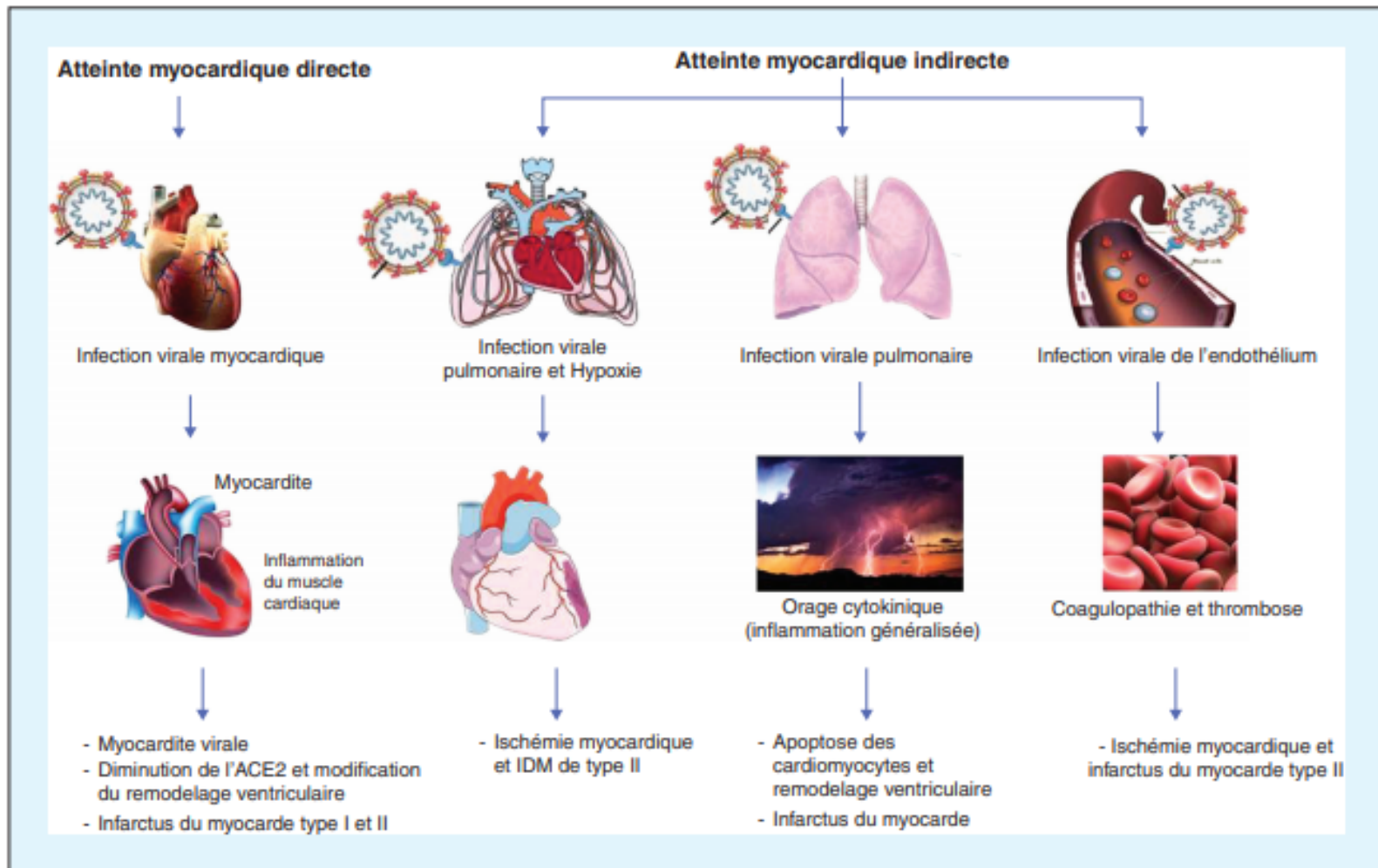
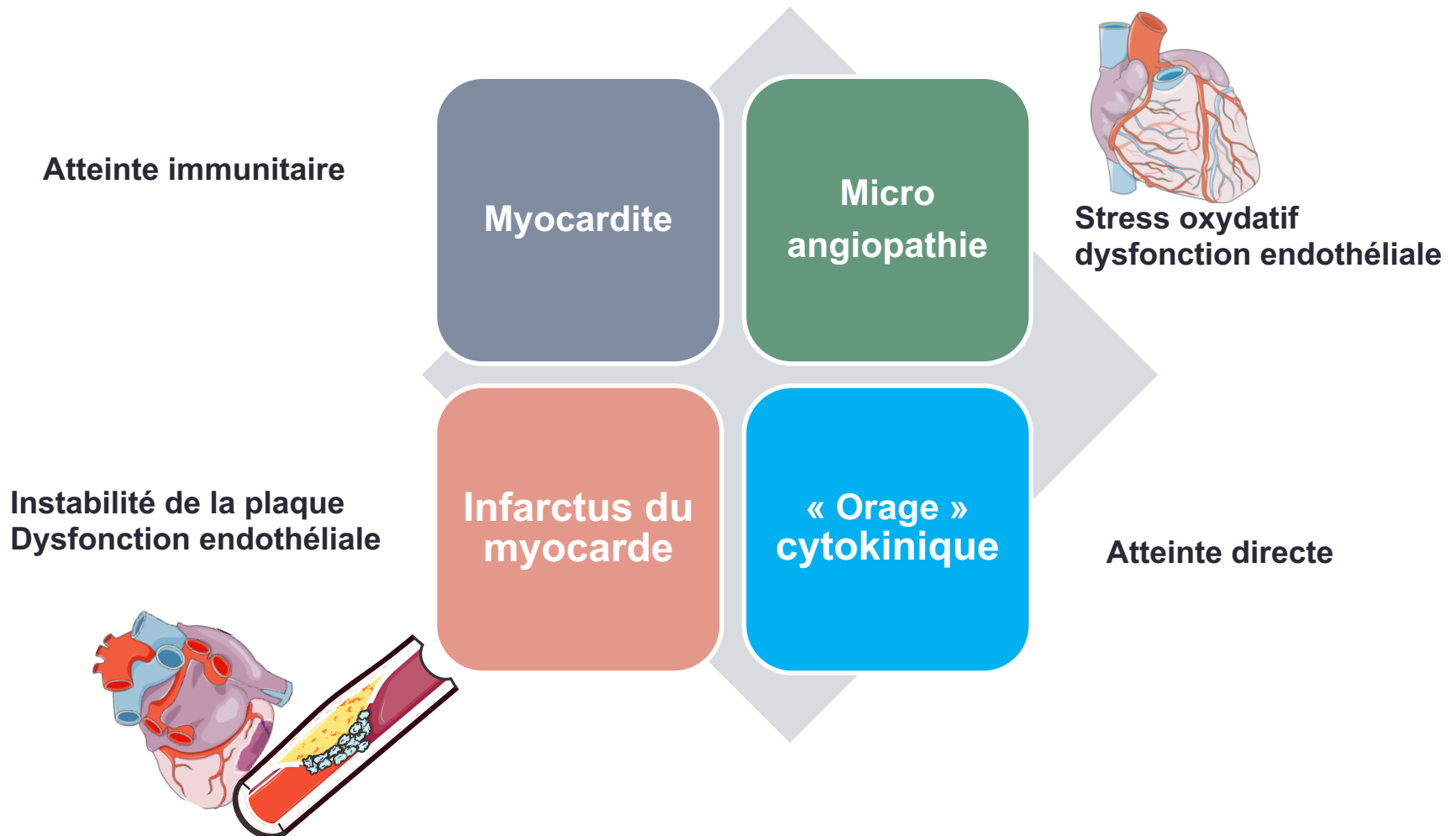


Figure 2. Atteintes myocardiques directes et indirectes.

Les cardiomyocytes expriment fortement le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) favorisant ainsi la pénétration du virus et la survenue de myocardite, d'altérations morphologiques des ventricules et plus rarement d'infarctus du myocarde. Les manifestations cardiaques peuvent également être secondaires à l'hypoxie, au syndrome inflammatoire généralisé et à l'état d'hypercoagulabilité dû à l'infection virale de l'endothélium pulmonaire.

Atteintes cardiaques : Hypothèses physiopathologiques



Physiopathologie cardiovasculaire

- Myocardite= inflammation myocarde (critères histologiques, immunologiques, immunohistochimiques)
 - Virus cardiotropes, avec cibles moléculaires myocardiques
 - Lyse des cardiomyocytes directement induite par le virus en phase initiale
 - Réponse immunitaire T importante pouvant aggraver le dommage myocardique initial
 - Rôle de ACE2, fortement exprimé dans les péricytes au niveau cardiaque susceptibilité intrinsèque du cœur à SARS-Cov 2
 - Diminution de l'expression d'ACE2 → diminution de Angiotensine 1-7 (effets cardiovasculaires protecteurs)

Physiopathologie cardiovasculaire

- Microangiopathie

- ACE2 convertit Ang-II en Ang-1-7, s'opposant à l'effet vasoconstricteur, pro-inflammatoire, pro-oxydant, pro-prolifératif et pro-fibrotique de AngII via les récepteurs AT1
- D-dimères élevés pour 50% des patients
- Vascularite (lien Kawasaki et Covid-19 chez les enfants) ?
 - défaut de perfusion, augmentation de la perméabilité des vaisseaux et vasospasme possiblement responsable de l'atteinte myocardique
- Diminution de la clairance de la troponine par atteinte microvasculaire rénale

Physiopathologie cardiovasculaire

• Infarctus du myocarde

- Risque accru de SCA dans les infections aiguës pour les patients avec coronaropathie et/ou facteurs de risque cardiovasculaires (Obésité)
- IDM de type 2 :
 - Diminution réserve en O₂ due à l'insuffisance respiratoire hypoxique
 - Augmentation demande en O₂ due à l'état infectieux (fièvre, tachycardie, dérégulation endocrine)
 - Hypoxémie : augmentation du Ca²⁺ intracellulaire → apoptose des cardiomyocytes
- IDM de type 1 : rupture de plaque athérosclérose et formation de thrombus
 - Cytokines favoriseraient instabilité et rupture de plaque
 - Risque CV accru ACE2/Ang-II : stress oxydatif, dysfonction endothéliale, vasoconstriction
 - ACE2 exprimé par cellules endothéliales : infection directe par le virus responsable de l'instabilité de plaque

Physiopathologie cardiovasculaire

- Orage cytokinique
 - Concentrations de troponine significativement corrélés aux concentrations de CRP (Guo et al., Jama Cardiol, 2020) → atteinte myocardique associée au processus inflammatoire
 - Fortes concentrations de cytokines circulantes : effets directs sur cardiomyocytes (stress, apoptose...), reprogrammation fonctionnelle endothéliale, dysfonction endothéliale, athérogenèse
 - Orage cytokinique probablement en lien avec tous les mécanismes évoqués : dommage myocardique direct, dysfonction endothéliale, déstabilisation de plaque et microthrombogenèse

Syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant (Syndrome de Kawasaki « like »)

Atteinte vasculaire aiguë pédiatrique

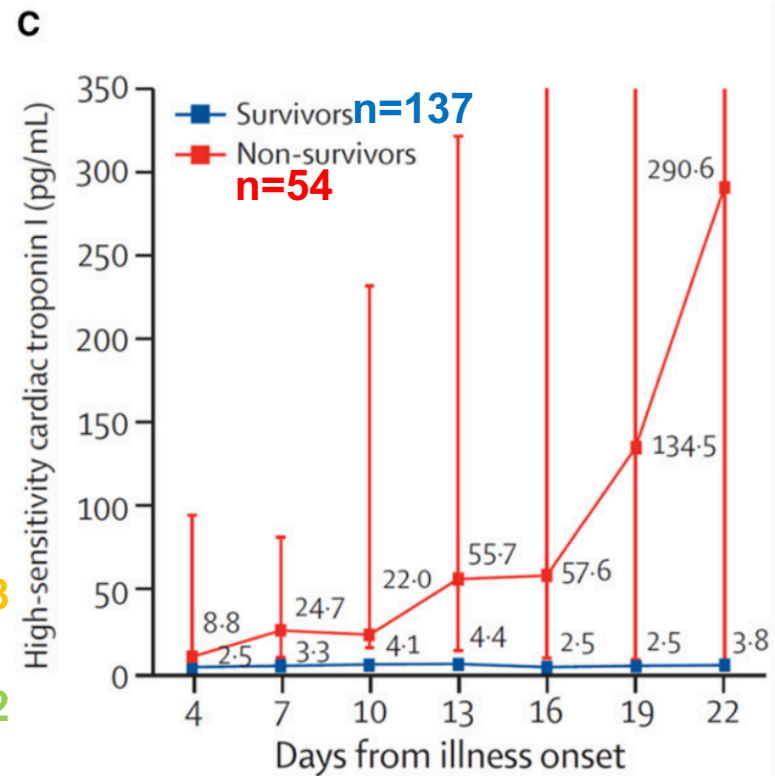
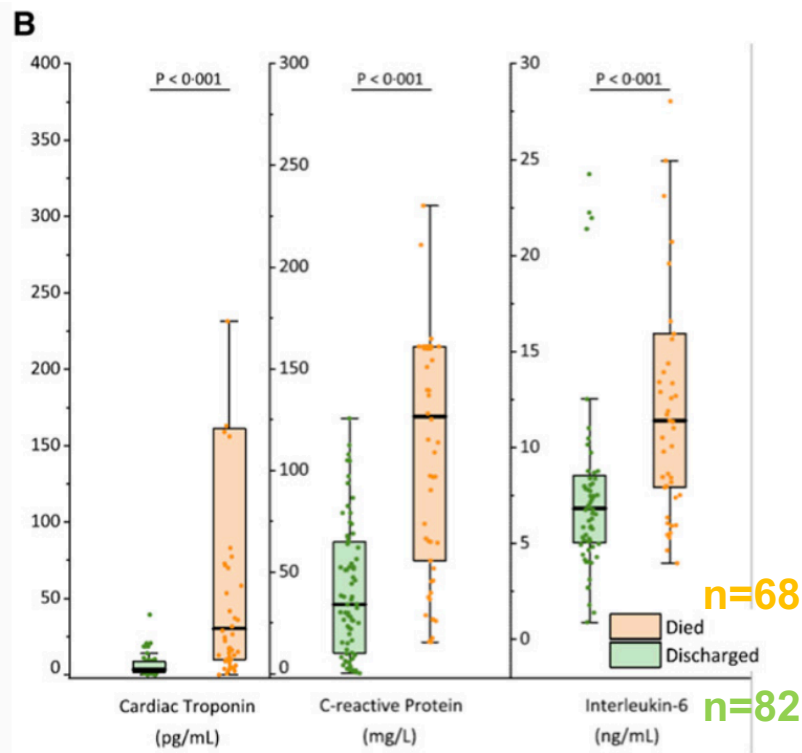
Fréquence des myocardites (Toubiana et al, Preprint MedRixV2020)

Characteristics	MIS-C	KD
Age of presentation	Usually in children aged 8–10 years	Usually in children below 5 years (slightly older in KDSS)
Gender difference	Male > female	Male > female
Affected ethnicity	Hispanic/Latino/African American > White	East Asian
Fever	Present	Present
Cutaneous signs	Similar to KD but full range of spectrum seen in <50%	Typical signs seen in majority of patients
Lymphadenopathy	Not common	More common
Hemodynamic instability and ICU support	Hemodynamic instability present in almost all patients	Less than 5% of patients have KDSS
Cardiovascular Complications	Cardiac dysfunction is seen at presentation; severe myocarditis and pericarditis are more common; CAAs are usually restricted to mild dilatation and small-sized aneurysms	Symptomatic myocarditis is not common; both coronary artery dilatation and aneurysms are seen
Predominant manifestations	Gastrointestinal manifestations (abdominal pain, diarrhea) are prominent and present in >80% patients; some present with acute surgical abdomen	Gastrointestinal symptoms are usually not prominent
Inflammatory markers	Markedly increased levels of inflammatory markers compared to classical KD; lymphopenia common; cytokine storm is more severe; extremely high levels of NT-pro-BNP, Troponins and D-dimers	Neutrophilic leukocytosis is usual
Organ dysfunction	Multiorgan dysfunction seen	Multiorgan dysfunction is not common

Bilan cardiovasculaire

- Proportion importante de patients (12-28%; Guo et al et Shi et al, Jama Cardiol, 2020) avec élévation de troponine
- Patients plus âgés, avec comorbidités cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, diabète), plus fréquemment admis en réanimation, mortalité plus importante
- **Recommandation de la société américaine de Cardiologie : utiliser la troponine chez les patients présentant un tableau clinique suspect**
- Orientation sur le traitement ambulatoire; Mais indicateur pronostic?

Troponine et pronostic

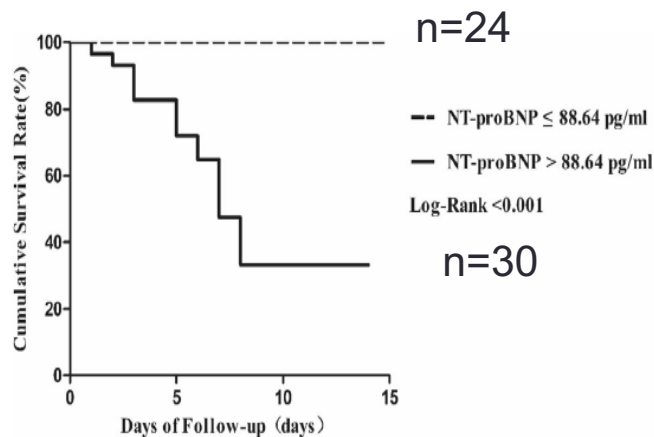


Ruan et al, Int Care Med, 2020

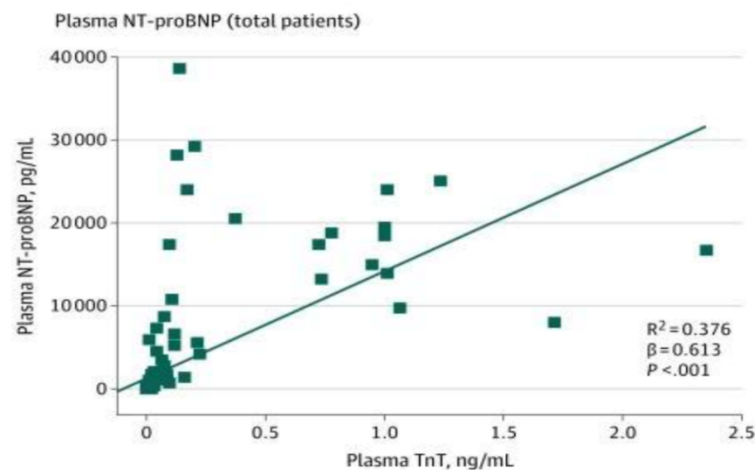
Zhou et al, Lancet, 2020

NT pro-BNP

- Gao *et al.* : association Nt pro-BNP et mortalité chez les patients COVID-19 sévères
- Seuil plus bas (88.6 pg/mL) que pour diagnostic d'insuffisance cardiaque (450 pg/mL <50 ans, 900 pg/mL 50-75 ans, 1800 pg/mL >75 ans)
- Marqueur pronostic ?



Gao et al, Resp Res, 2020



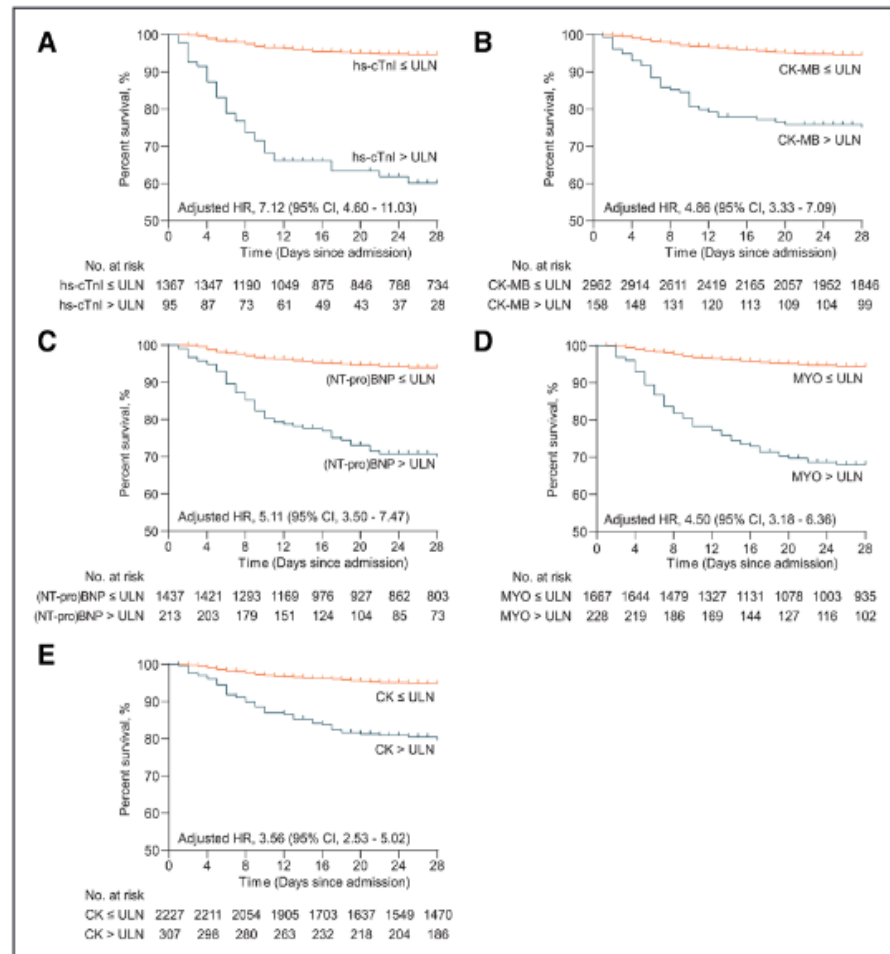
Guao et al, Jama cardiol, 2020

Marqueurs cardiaques et mortalité

Table 2. Association of Increased Cardiac Injury Markers Above the Upper Limit of Normal

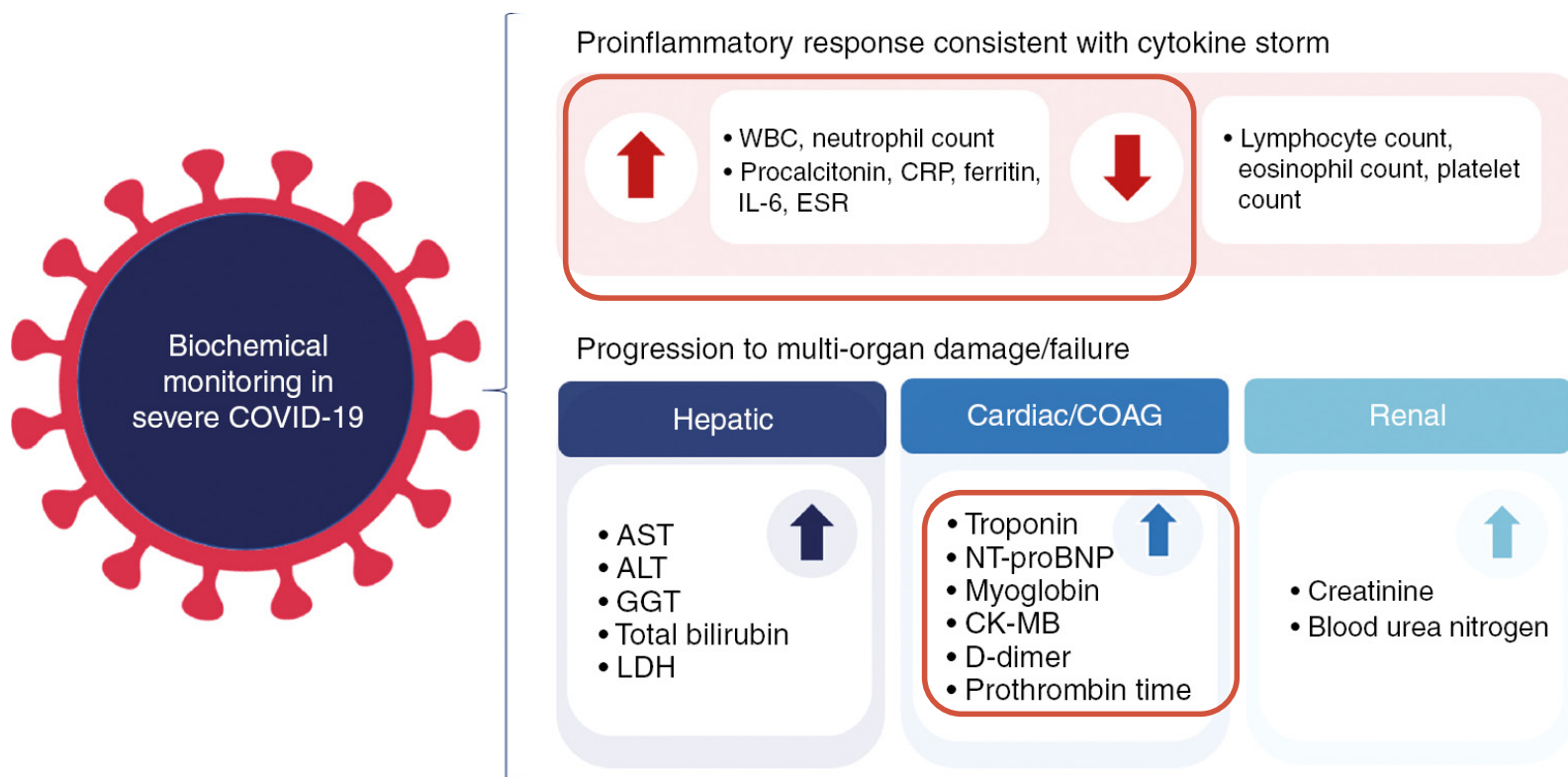
	Crude	
	HR (95% CI)	P Value
Hs-cTnl	9.59 (6.36–14.47)	<0.001
CK-MB	5.30 (3.71–7.59)	<0.001
(NT-pro)BNP	5.62 (3.99–7.93)	<0.001
CK	4.31 (3.13–5.92)	<0.001
MYO	6.84 (4.95–9.45)	<0.001

Model 1: Adjusted for age, sex, and coexisting diseases (diabetes mellitus, hypertension
CK indicates creatine phosphokinase; COVID-19, coronavirus disease 2019; HR, hazard
myoglobin; and (NT-pro)BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide or brain natriuretic



N = 7106 ; province de Hubei

Recommandations IFCC (F sévère)



Vaccination Covid-19 et Coeur

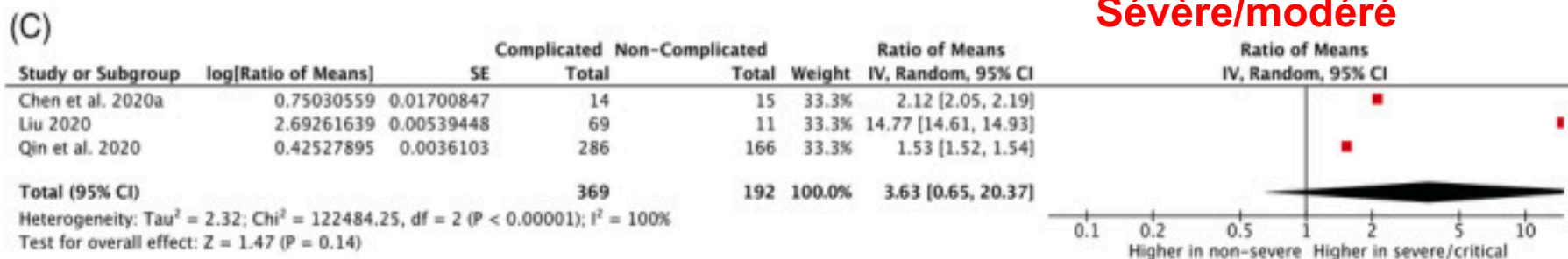
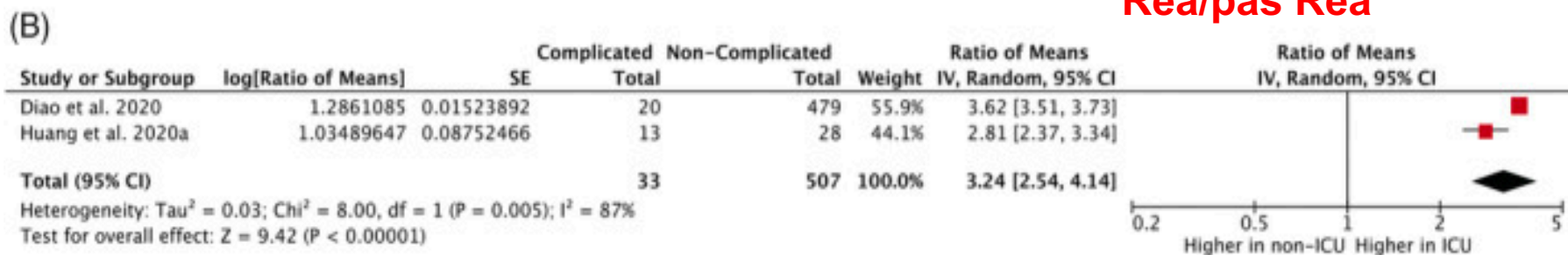
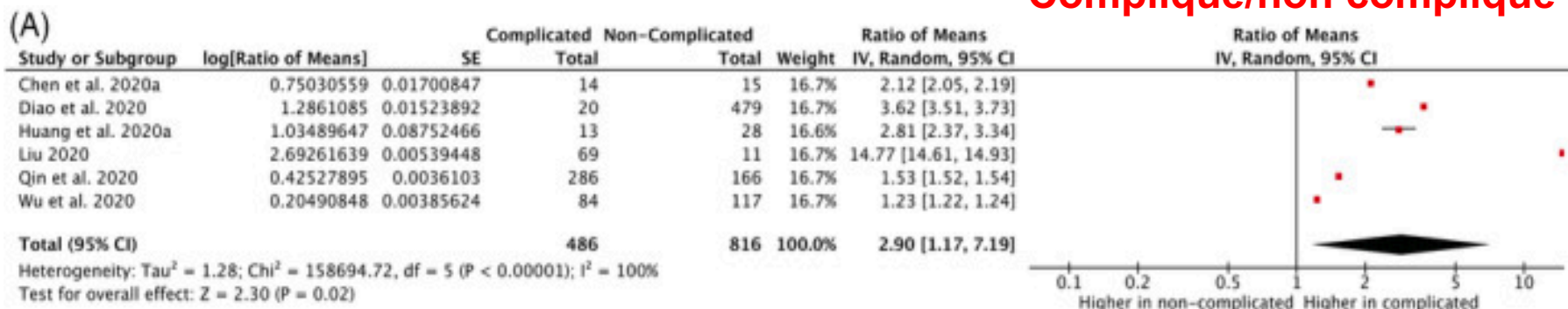
- Etude sur 6,2 Millions d'individus vaccinés Moderna ou Pfizer
- Myocardite/péricardite : 132/ 1 000 000 personnes années
- IM : 935/ 1 000 000 personnes années
- Kawasaki : 0

Inflammation

- Inflammation majeure chez les patients hospitalisés en réanimation
- Marqueurs utiles pour le suivi du syndrome inflammatoire :
 - CRP : marqueur phase aiguë (demi-vie 8-12h)
 - Peu spécifique
 - Fortement augmentée dans les formes sévères
 - PCT : marqueur surinfection bactérienne/ marqueur pulmonaire
 - Ferritine : stockage du fer circulant, protéine positive de l'inflammation
 - Augmentation très importante (x10-30)
 - IL-6 : Rôle communication intracellulaire système immunitaire
 - Biomarqueur important de l'inflammation
 - Plus spécifique que CRP
 - Albumine : protéine négative de l'inflammation

Interleukine-6

Compliqué/non compliqué



L'interleukine-6 comme biomarqueur pronostique dans la COVID-19

Célia Raulet-Bussian^a, Hervé Puy^a, Sandrine Vuillaumier^a, François-Xavier Lescure^b, Jean-François Timsit^c, Katell Peoc'h^a, Alexandre Raynor^a

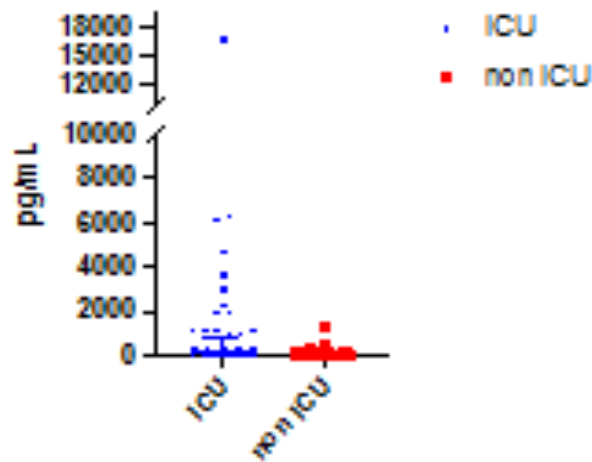


Figure 1 : Concentrations d'IL-6 chez les patients ICU et non-ICU

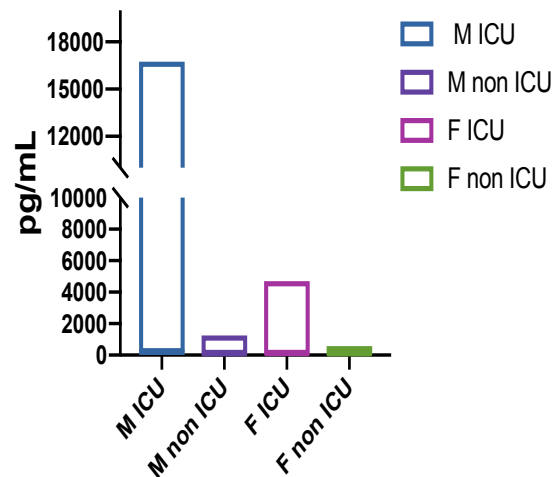


Figure 2 : Concentrations d'IL-6 selon le sexe chez les patients ICU et non-ICU

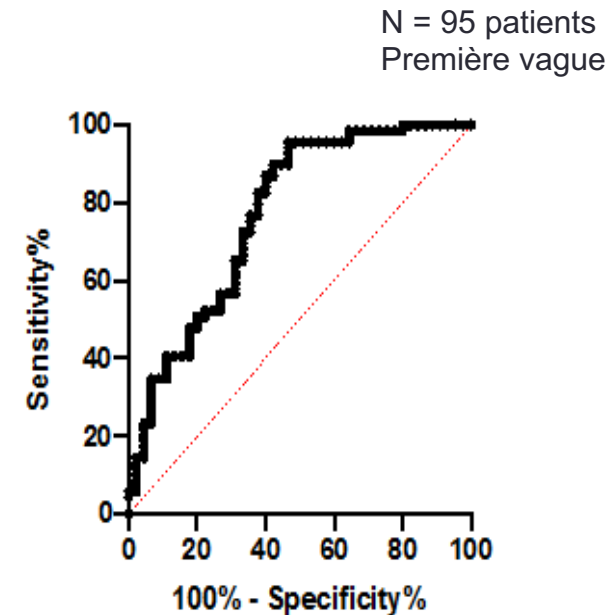
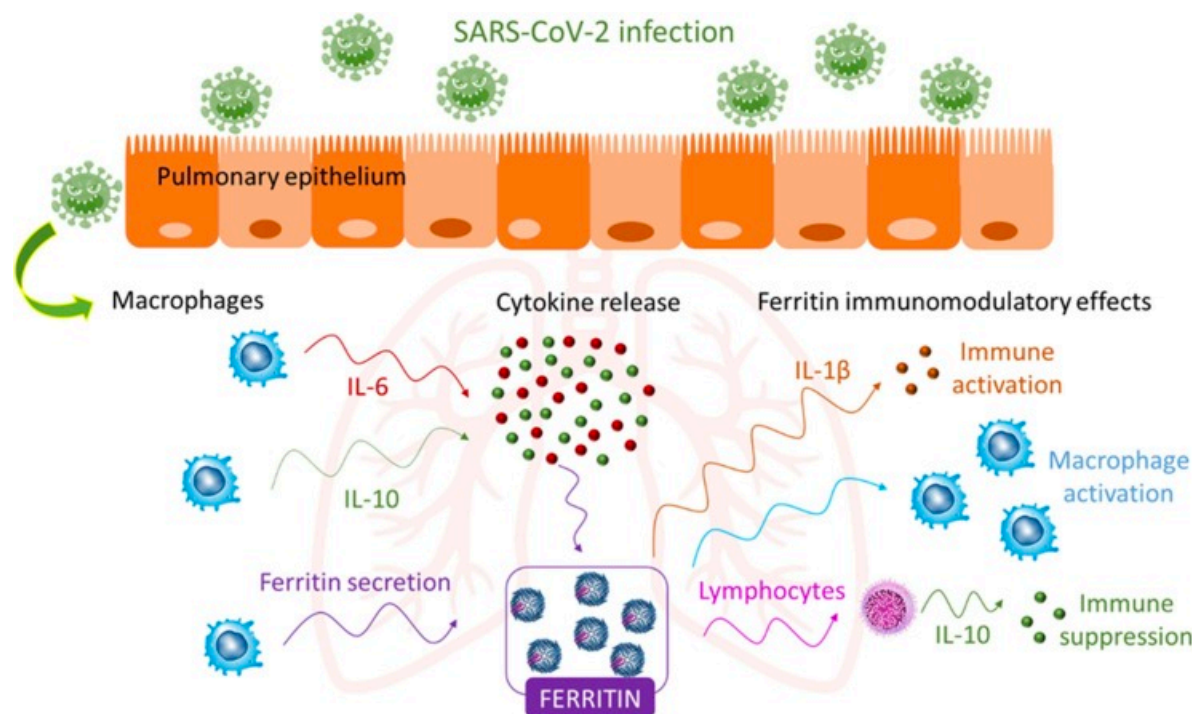


Figure 3 : Courbe ROC pour l'IL-6 comme marqueur pronostique de COVID-19 sévère

Ferritine/ Ferritine glycosylée

- Elévation fréquente de la ferritine dans la Covid-19, corrélée avec la sévérité; rôle suggéré dans l'aggravation de l'inflammation
- Diminution de la ferritine glycosylée



Remerciements/ Pour aller plus loin

- Anne Boutten, Louis O'Neill, Mehdi Bonnet, Monique Dehoux
- <https://www.esanum.fr/today/posts/troponine-chez-les-patients-covid-19-aux-urgences-quelques-eclairages>